

Orbita ve Oküler Adneks Lenfomalar

Hülya Gökmen Soysal (*), Ayla Aköz (**), Fisun Ardç (***)

ÖZET

Amaç: Orbita ve oküler adneksleri tutan malign lenfoid tümörlerin klinik ve histopatolojik özelliklerini, sistemik durumları ve tedavi sonuçlarını sunmak.

Yöntem: 1997-2007 yılları arasında, orbita ve oküler adnekslerde malign lenfoma tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış 21 olgu, yaşı, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, klinik ve histopatolojik özellikler, sistemik yayılım, tedavi yöntemleri ve sonuçları açısından geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Yaşı ortalaması 54.67 olan 21 olgudan 3'ünde göz kapakları, 6'sında lakrimal bez, 3'ünde konjonktiva tutulumu mevcuttu. Dört olguda kitle paranasal sinüslerden orbitaya uzanmaktaydı. Klinik bulgular kitlenin yerleşim yerine göre değişmekle birlikte, en sık bulgular; ağrısız kitle, göz küresinde itilme, bakış kısıtlılığı, proptosis ve kapak ödemi idi. Tüm olgular non-Hodgkin lenfoma olup, en sık görülen histopatolojik türler, MALT lenfoma ve diffüz büyük hücreli B lenfoma idi. İlk başvuruda %47.6 hastada sistemik lenfoma saptanırken, bu oran 3.6 yıllık bir izlem süresi sonunda %62'ye yükseldi. Primer orbita ve adneks lenfomalarında cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanırken, sistemik tutulumu olan olgulara ek olarak kemoterapi verildi.

Yorum: Lenfomalar, orbita ve oküler adneks tümörleri arasında görülme sıklığı açısından ön sıralarda yer almaktadır. Klinik bulgular orbitada yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Bu olgularda sistemik tutulum varlığı açısından ayrıntılı sistemik incelemeler yapılmalı, belli aralıklarla takip edilmeli ve hastalar multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Orbita, konjonktiva, lakrimal bez, lenfoma

SUMMARY

Lymphomas of the Orbita and Ocular Adnexa

Purpose: To present the clinical and histopathological features, systemic involvement and treatment outcomes of the malignant lymphoma of the orbit and ocular adnexa.

Methods: Twenty-one patients that had histologically proven orbital or ocular adnexial lymphoma between 1997 and 2007 were evaluated retrospectively. The age, gender, tumor localization, clinical and histopathological features, systemic state, treatment modalities and outcomes were recorded and analyzed.

(*) Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

(**) Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

(***) Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hülya Gökmen Soysal, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği E-posta: hulya@pleksus.com.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 16.10.2007

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 24.12.2007

Kabul Tarihi: 11.01.2008

Results: The mean age was 54.67. Of 21 patients, 3 cases had eyelid involvement, 3 cases had conjunctival involvement and 6 cases had lacrimal gland involvement, whereas 4 cases had paranasal sinus lymphoma extending into the orbit. Clinical presentation differed regarding to tumor localization and the most frequent findings were, painless palpable mass, globe displacement, motility disturbance, proptosis and eyelid edema. All patients were diagnosed as non-Hodgkin lymphoma and the most frequent histological subtypes were Malt lymphoma and diffuse large cell B lymphoma. While systemic involvement was present in 47.6% of cases at presentation, this rate increased to 62% after a mean follow up time of 3.6 years. Radiotherapy and/or surgery was performed to patients with localized disease whereas additional chemotherapy was applied to patients with systemic involvement.

Comment: Lymphoma was one of the most common tumors of the orbit and ocular adnexa. The clinical characteristics may differ regarding to the site of localization. The patients must be treated with a multidisciplinary management and the systemic evaluation must be performed to all patients to exclude the extraorbital involvement.

Key Words: Orbit, conjunctiva, lacrimal gland, lymphoma

GİRİŞ

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), B veya T lenfositlerden kaynaklanan, heterojen bir neoplastik hastalık grubudur (1). Lenf bezlerinin tutulumuna göre nodal veya ekstranodal olarak sınıflandırılabilirler. Göz ve adnekslerinin lenfomaları ilk kez 1952 yılında tanımlandığında, çok nadir olduğu ve NHL'ların %1'inden azında görüldüğü bildirilmiştir (2). Ancak zamanla görülme sıklığında oldukça önemli bir artış kaydedilmiştir. Günümüzde orbita ve adnekslerinin lenfomaları, orbitanın en sık görülen tümörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Tüm ekstranodal lenfomaların yaklaşık %8'inde oküler adneksal tutulum saptanmıştır (3,4).

Bu çalışmada, kliniğimizde tanı ve tedavileri yapılan orbita ve oküler adneks lenfomalı olguların klinik ve histopatolojik özellikleri, sistemik durumları ve tedavi sonuçları incelenmiştir.

GEREÇ YÖNTEM

Ocak 1997- 2007 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü'ne başvurarak orbital veya oküler adneksiyal lenfoma tanısı alan hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya sadece malign lenfoma tanısı orbital veya perioküler biyopsi ile histopatolojik olarak kanıtlanan hastalar dahil edildi. Optik sinir tutulumu veya intraoküler lenfoma gibi göz içi tutulum gösteren sistemik lenfoma hastaları çalışmaya dâhil bırakıldı.

Tüm hastalarda rutin göz muayeneleri yapıldı. BT ve/veya MRG ile lenfoid kitlenin orbita içi yerleşimi belirlendi. Daha önceden sistemik öyküsü olmayan hastalarda, Hematoloji-Onkoloji Kliniği tarafından, tam kan sayımı, periferik yayma, toraks ve bacak BT, kemik iligi ve lenf bezi biyopsileri gibi yöntemlerle sistemik araştı-

malar yapıldı. İlk incelemelerde sistemik lenfoma saptanmayan olgular, hastalık hakkında bilgilendirilerek, tedavi sonrası kontrollerinde 6 ayda bir sistemik taramadan geçirildi. Tedavi yöntemleri; cerrahi, orbital radyoterapi ve sistemik kemoterapi şeklindeydi. Tedavi seçeneğine Hematoloji-Onkoloji Kliniği ile beraber, hastanın sistemik durumu ve lokal tutulumuna göre karar verildi. Sistemik kemoterapide, chlorambucil veya oral etoposide veya kombinasyon protokolleri (COP; cyclophosphamide-vincristine-prednisone veya CHOP; cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone) kullanıldı.

Olguların yaşı, cinsiyet, lateralite, kitle yerleşim yeri, klinik ve histopatolojik özellikleri ve tedaviye yanıtı geriye dönük olarak incelenerek bulgular değerlendirildi.

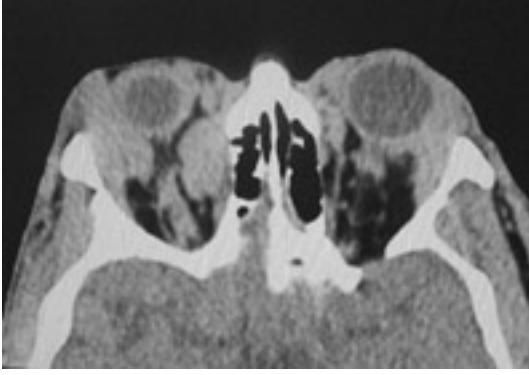
BULGULAR

Orbital ve adneksiyal malign lenfoma saptanan toplam 21 hastanın yaşıları 28 ile 72 arasında değişmekteydi (ortalama;54.67±6.86). Olguların 8'i kadın, 13'ü erkekti. 8 olguda sağ, 10 olguda sol, 3 olguda bilateral tutulum mevcuttu. Bilateral olguların ikisinde her iki orbitada eş zamanlı tutulum saptanırken (Resim 1), bir olguda sağ ve sol orbita tutulumları farklı zamanlarda ortaya çıktı.

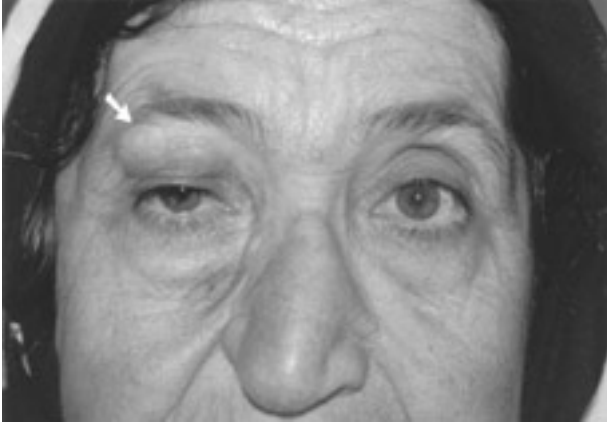
Lenfoid kitlenin orbita ve oküler adnekslerdeki yerleşim yerine göre olguların dağılımı şu şekilde idi:

- göz kapakları-orbital septum önü (3 olgu)
- orbita içi-orbital septum arkası (6 olgu)
- orbita ve lakrimal bez (5 olgu)
- orbita ve konjonktiva (2 olgu)
- orbita, konjonktiva ve lakrimal bez (1 olgu)
- paranasal sinüslerden orbitaya uzanım (4 olgu).

Resim 1. Bilateral orbital lenfomalı olgumuzun aksiyel BT görüntüsü



Resim 2. 63 yaşında bayan hastada sağ üst kapakta ele gelen sert kitlenin görünümü.



Kapaklar› tutan lenfoma olgular›nda, kapakta sert agr›sz, palpasyonla ele gelen kitle bulgusu mevcuttu ve kitle orbital septum önünde kolayca görülmekteydi (Resim 2). Konjonktival tutulum gösteren olgularda konjonktivada tipik pembe somon rengi kitle mevcuttu. Konjonktival tutulumu olan her üç olguda da, kitle orbitadan öne uzanmaktaydı ve iki olguda üst, bir olguda alt kadranda yerleşmişti. Ayrıca bir olguda lakrimal bez, orbita ve konjonktiva tutulumu birlikte idi. Lakrimal bez tutulumu olan olgularda orbita üst dış taraf›nda daha belirgin olmak üzere kapakta ödem, ptosis, bazı olgularda gözde mediale itilme mevcuttu. Orbital tutulum gösteren lenfoma olgular›nda en sık bulgular, orbitada sert kitle, göz hareketlerinde kısıtlılık, proptosis, gözde itilme ve ptosis fleklindeydi. Dört olguda lenfoma paranasal sinüslerden sekonder olarak orbitaya uzanmaktaydı. Kitlenin primer yerleşim yeri iki olguda etmoid sinüs, bir olguda maksiler sinüs iken, bir olguda da etmoid ve maksiller sinüsler ve nazal kaviteyi dolduran kitle mevcuttu (Resim 3, 4). Bu olgular›n üçünde göz kliniğine başvuru

Resim 3. Paranasal sinüs lenfomalı olguda periorbital kitle görünümü



Resim 4. Resim 3'teki olgunun BT'sinde etmoid, maksiler ve sfenoid sinüsü doldurarak orbitaya uzanan kitlenin görünümü.



flıkayeti burun tıkanıklığı ve orbita çevresi şişlik iken, bir olguda sistemik lenfoma izlemi sırasında yapılan taramalarda etmoidal kitle tespit edilmişti. Tüm olgular›n 12'sinde (%57) kitle üst kadranda yerleşmişti.

Histopatolojik özellikler; Tüm hastalarda lenfoma türü non-Hodgkin lenfoma idi. Olgular›n REAL sınıflama sistemine göre histopatolojik dağılım› şu şekilde idi: Foliküler lenfoma (3 olgu) (düşük dereceli), küçük hücreli B lenfositik lenfoma (3 olgu) (düşük dereceli), mar-

jinal zon lenfoma (MALT tipi, 8 olgu) (düflük dereceli), diffüz büyük hücreli B lenfositik lenfoma (6 olgu) (yüksek dereceli), ve T lenfoblastik lenfoma (1 olgu) (çok yüksek dereceli).

Sekiz olgu önceden Hematoloji-Onkoloji kliniginde sistemik lenfoma tan› ile izlenirken, 13 olguda bilinen bir lenfoma öyküsü yoktu. Yap›lan ilk sistemik taramada 2 olguda sistemik lenfoma saptan›rken, geriye kalan 11 olgu primer oküler adneksiyal lenfoma olarak degerlendirildi. Ancak, bu 11 olgunun izlemi s›ras›nda 3 olguda daha sistemik lenfoma bulgular› ortaya ç›kt›. Baflka bir deyişle, olgular›n tan› an›nda yap›lan degerlendirmelerine göre, sistemik lenfoma oran› %47.6 iken, bu oran izlem süresi sonunda %62'ye yükseldi.

Tüm hastalarda tan› ve/veya tedavi amaç› cerrahi uygulandı. Yirmi bir olgudan 9'unda total eksizyonel biyopsi yapıld› ve kitle tüm olarak çıkarıldı› için, ilave olarak orbital radyoterapi uygulanmad›. Ancak bunlar›n alt›na sistemik tutulum nedeniyle, üçüne yinelemeyi önlemek amacıyla kemoterapi verildi. On iki olguda ise, kitle tama yakın çıkarıldı veya sadece insizyonel biyopsi yapıld›. Bu olgularda 25-40 Gy dozunda orbital radyoterapi uygulandı. Hastaların 17'sinde tedavi sonrası lokal bulgularda tam düzelme izlenirken, 4 olguda kitlenin küçülmesi, bulgular›n fiddetinin azalması ancak devam etmesi fleklinde kısmi düzelme sağlandı. Tedavi komplikasyonlar›; bir olguda cerrahi sonrası ptosis fiddetinde artış, dört olguda radyoterapiye bağ› kuru göz, bir olguda katarakt oluflumu idi.

izlem süresi 1 yıl ile 7 yıl arasında olup ortalama 3.6 ±2.1 idi. Bu süre sonunda 2 olgu sistemik lenfoma komplikasyonlar› nedeniyle, 2 olgu ise diğeri nedenlerle kaybedildi.

TARTIĞMA

Orbita, lenf dokusu içermeyen bir anatomik bölge olmasına rağmen, lenfoproliferatif tümörler, orbitanın en sık görülen kitle lezyonlar› arasında yer alır. Shields ve ark. biyopsi uygulad›klar› tüm orbital kitle lezyonların›n %11'inin lenfoid tümörlerden oluflugunu bildirmifflerdir (5). Pazar› ve ark.'ın çalıflmas›nda ise, orbitanın lenfoid tümörleri %16'lık bir oran ile vasküler tümörler ve psodotümörlerden sonra üçüncü sırada gelmektedir (6). Hornblase, orbital lenfomalar› yetifkinde orbitanın en sık malign tümörü olarak rapor etmiş ve tüm lenfomaların %2'sinin orbitada görüldüğünü bildirmifftir (7).

Orbita ve adnekslerinin lenfomas›, her yıfta görülebilmesine rağmen, daha çok 50-70 aras› yafl grubunun hastalar›dır (8). Sadece yetifkin hastaların dahil edildiği çalıflmamızda yafl ortalamas› 54.67 bulunmuştur. Ülke-

mizden Günalp ve ark (9), serilerindeki ortalama yafl 48, Pazar› ve ark ise 56 olarak bildirmifflerdir. Çalıflmamızda olduğu gibi, genellikle ülkemizden bildirilen yafl ortalamalar›, bat› literatüründe bildirilenlerden biraz daha düflüktür.

Orbita ve adnekslerinin lenfoid tümörleri ile ilgili olarak birçok klinik ve laboratuvar çalıflmanın sürdürülmesine rağmen, halen hastalar›n klinigi, histopatoloji ve prognozu ile ilgili aydınlatılması gereken noktalar vardır. Literatürde, herhangi bir sistemik bulgu vermeksizin ortaya çıkan primer orbital lenfomalarla ilgili birçok çalıflma bulunmaktadır (8,10,11). Baz› olgularda primer ve sekonder orbital lenfomaların ayrımlar›nda zorluklarla karşılaşılabilir. Primer orbita ve adneks lenfomas›nda, orbita ve adneksler, ektranodal tutulum gösteren tek alandır ve hastalık bu alanda s›nırlıdır. Bunlar Ann Arbor sınıflamasına göre Evre IE olarak kabul edilirler. Sekonder orbital lenfomalarda ise, orbital bulgular, sistemik tutulumla aynı anda veya daha sonra ortaya çıkar. Zamanla, PET, kemik iligi biyopsisi, gastrointestinal endoskopik girifimler gibi tanısal yöntemlerdeki hızlı gelişmelerle birlikte oküler veya orbital lenfomal› birçok olguda vücudun başka bölgelerinde de lenfoid tutulumlar gösterilmifftir (12,13,14). Bu nedenle primer lenfomaların daha önceden bildirilen oranlardan daha düflük oranda olabileceği iddia edilmektedir (8). Orbita ve adnekslerin lenfomas›nda, %75 gibi yüksek sistemik tutulum oranlar› bildirilmifftir (6). Ayrıca Jakobiec, sistemik yayılım riskinin, orbita tutulumu olan hastalarda, konjonktiva ve kapak tutulumu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu rapor etmişdir (15). Bizim çalıflmamızda ise, ortalama 3.6 yıllık bir izlem süresi sonunda sistemik yayılım oran› %62 olarak bulundu. Konjonktiva veya kapak tutulumu olan 6 olgudan sadece birinde takip sırasında sistemik tutulum ortaya ç›kt›. Sistemik tutulum oran› en sık orbita ve lakrimal bez lenfomalarında tespit edildi. Bu nedenle hastanın ilk degerlendirmelerinde sistemik yayılım saptanmasa bile, özellikle orbita tutulumu olan olgularda uzun süreli takip ve sistemik taramanın belli aralıklarla tekrar edilmesi oldukça önemlidir.

Orbital lenfomalar genellikle tek taraflıdır ancak bilateral tutulum da gösterebilir. Çalıflmamızda %14 oranında (3 olgu) bilateral olguya rastlanmıştır. Genellikle ağrsız proptosis, göz küresinde itilme, kapak ödemi, orbital kitle ve ptosis gibi klinik bulgularla ortaya çıkar. BT'de genellikle üst ve ön orbitada kitle görünümü vermekle birlikte, derin orbita, göz kapaklar› konjonktiva veya lakrimal bezi tutabilir (8). Bizim olgularımızda, göz kapak› (3 olgu) ve paranazal sinüs (4 olgu) kökenli 7 olgu dışındaki 14 olgu (%67) septum arkasındaki orbital bölgeyi de ifgal etmekteydi ve tüm olgular›n %57'si üst kadranslarda yerleşmekteydi.

Orbita ve adnekslerinin lenfoması, daha çok non-Hodgkin türünde görülse de, çok nadir olarak Hodgkin lenfomalar da göz tutulumu yapabilir (16). Ülkemizden Barışta ve ark., ektranodal tutulumun non-Hodgkin lenfomalarda, Hodgkin lenfomalardakinden daha yüksek oranlarda görüldüğünü bildirmiştir (17). Çalışmamızda da hastaların tümünde non-Hodgkin türü lenfoma mevcuttur.

Geçmiş yıllarda non-Hodgkin lenfomaları sınıflandırmak amacıyla, tümörün morfolojik ve histolojik özelliklerine göre, düşük, orta ve yüksek dereceli olarak üç ayrı Working formülasyonu kullanırken, günümüzde, morfolojik, immunofenotipik, genotipik ve klinik özelliklerin de kullanıldığı REAL sınıflama sistemi (The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) daha geçerli bulunmaktadır (8). Bu yeni sisteme göre de olgular patolojik malignite kriterlerine göre düşük (indolent), yüksek (agresive) ve çok yüksek derece (highly agresive) olarak 3 ana gruba ve diğer histopatolojik özelliklerine göre alt tiplerine ayrılmıştır. Orbita ve adneks lenfomalarının çoğunun düşük dereceli gruplara dahil olduğu bildirilmiştir (18,19). Çalışmamızda histopatolojik olarak en sık MALT lenfoma da denilen marjinal zon lenfoma, ikinci sıklıkta ise diffüz büyük hücreli B lenfoma türleri tespit edilmiştir. Olgularımızın 14'ü düşük dereceli, 6'sı yüksek dereceli ve 1'i çok yüksek dereceli lenfoma grubundadır. Mukozal orijinli lenfositlerden oluşan MALT (Mucosa associated lymphoid tissue) lenfomalar, oküler adneks, meme, prostat, bronflar, mide-barsak ve genitouriner sistemde daha sık görülürler (17).

Sonuç olarak, orbita ve adneks lenfomaları, nadir olmayan ve kitlenin yerleşim yerine göre değişik bulgularla karşımıza çıkabilen bir hastalık grubudur. Hastaların klinik ve radyolojik bulguları dikkatlice değerlendirilerek tanı biyopsi ile doğrulanmalı ve tüm hastalar mutlaka sistemik olarak incelenmelidir. Kapak ve konjonktiva lenfomalarında daha az olmakla birlikte, her hastada sistemik yayılım riski akılda tutulmalıdır. Klinik taramalarda sistemik patoloji tespit edilmese bile bu hastalar belli aralıklarla sistemik açıdan yeniden değerlendirilmeli, olgular multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Meunier J, Lumbroso-Le Rouic L, Vincent-Solomon A, Dendale R, Asselain B et al. Ophthalmologic and intraocular non-Hodgkin's lymphoma: A large single centre study of initial characteristics, natural history and prognostic factors. *Hematol Oncol* 2004;22:143-58.
2. Feinstein AR, Krause AC. Ocular involvement in lymphomatous disease. *AMA Arch Ophthalmol* 1952;48:328-37.
3. Freman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurance and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60
4. Ugurlu FK, Garrity JA. Lakrimal bez lenfoması ve tükrük bezlerinin tutulumu. *T Oft Gaz* 2001;31:573-6
5. Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ et al. Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. A survey of 645 biopsies. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1606-11
6. Pazarlı H, Yolar M, Yigitsubay U, Oguz V, Ferhanoglu B. Orbita ve oküler adneks lenfomaları. *T Oft Gaz* 2003;33:435-40
7. Hornblass A, Jakobiec FA, Reifler DM et al. Orbital lymphoid tumors located predominantly within extraocular muscles. *Ophthalmology* 1987;94:688-97
8. Esmali B, Faustina M. Orbital Lymphoma. in *Orbital Tumors, Diagnosis and Treatment*, Karcoglu Z Ed, New Orleans, 2005:133-40
9. Günalp C, Üstün S. Gözün lenfatik tümörleri. *T Oft Gaz* 1980;10:288-99
10. Ellis JH, Banks PM, Campell RJ, Liesegang TJ. Lymphoid tumors of the ocular adnexa: clinical correlation with the working formulation classification and immunoperoxidase staining of paraffin sections. *Ophthalmology* 1985;92:1311-24
11. Nikaido H, Mishima HK, Kiuchi Y et al. Primary orbital malignant lymphoma: a clinicopathologic study of 17 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:206-9.
12. Bairey O, Kremer I, Rokowsky E et al. Orbital and adnexial involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1994;73:2395-9
13. Esmali B, Ahmadi MA, Manning J et al. Clinical presentation and treatment of secondary orbital lymphoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2002;18:247-53
14. Valenzuela AA, Allen C, Grimes D, Wong D, Sullivan TJ. Positron emission tomography in the detection and staging of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Ophthalmology* 2006;113:2331-7.
15. Jakobiec FA, Neri A, Knowles DM. Genotypic monoclonality in immunophenotypically polyclonal orbital lymphoid tumors. A model of tumor progression in the lymphoid system. The 1986 Wendell Hughes lecture. *Ophthalmology* 1987;94(8):980-94.
16. Tuncer S, Peksayar G, Agan M. Lenfoid tümörlerde göz tutulumu. *T Oft Gaz* 2002;32:142-8
17. Barışta C, Güllü C, Akpek G, Eldem B ve ark. Non-Hodgkin lenfomalarında oküler ve orbital tutulum. *T Oft Gaz* 1994;24:392-95
18. Norton AJ. Monoclonal antibodies in the diagnosis of lymphoproliferative diseases of the orbit and orbital adnexae. *Eye* 2006;20:1186-8.
19. Ben Simon GJ, Cheung N, McKelvie P, et al. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology* 2006;113:1209-13